

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-529397

(P2002-529397A)

(43) 公表日 平成14年9月10日 (2002.9.10)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/454		A 6 1 K 31/454	4 C 0 6 3
9/22		9/22	4 C 0 7 6
47/32		47/32	4 C 0 8 6
47/38		47/38	
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-580597 (P2000-580597)  
 (86) (22) 出願日 平成11年11月3日 (1999.11.3)  
 (85) 翻訳文提出日 平成13年5月2日 (2001.5.2)  
 (86) 国際出願番号 P C T / S E 9 9 / 0 1 9 8 9  
 (87) 国際公開番号 W O 0 0 / 2 7 3 6 6  
 (87) 国際公開日 平成12年5月18日 (2000.5.18)  
 (31) 優先権主張番号 9 8 0 3 7 7 2 - 4  
 (32) 優先日 平成10年11月5日 (1998.11.5)  
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (S E)

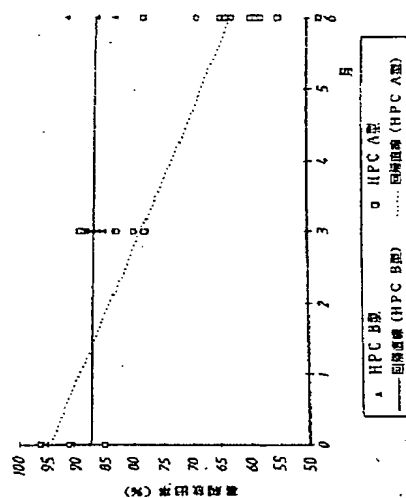
(71) 出願人 アストラゼネカ・アクチエボラーグ  
 スウェーデン国エス-15185セーデルテイ  
 エ (番地なし)  
 (72) 発明者 ボントゥス・ベルイストランド  
 スウェーデン国エス-431 83 メルンダ  
 ール. アストラゼネカ. アール・アンド・  
 ディー・メルンダール  
 (72) 発明者 ベーテル・ワング  
 スウェーデン国エス-431 83 メルンダ  
 ール. アストラゼネカ. アール・アンド・  
 ディー・メルンダール  
 (74) 代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オメブラゾール含有医薬製剤

(57) 【要約】

オメブラゾール、オメブラゾールのアルカリ塩、オメブラゾールの単独のエナンチオマーの1つおよびオメブラゾールの単独のエナンチオマーの1つのアルカリ塩の群から選択される化合物を活性成分として含有する腸溶性コーティング経口医薬製剤であり、ここで製剤は活性成分および場合によりアルカリ反応性の化合物を含有するコア物質を含有し、そして活性成分は例えば結合剤のような製薬上許容しうる賦形剤との混合物であり、そしてコア物質上には分離層および腸溶性コーティング層がある。特定の白濁点を有するヒドロキシプロピルセルロース (H P C) を上記医薬製剤の製造に使用する。更に、本願はその調製方法および医薬における上記製剤の使用を記載する。



**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】** オメプラゾール、オメプラゾールのアルカリ塩、オメプラゾールの単独のエナンチオマーの1つおよびオメプラゾールの単独のエナンチオマーの1つのアルカリ塩の群から選択される化合物を活性成分として含有する腸溶性コーティング経口医薬製剤であり、製剤は場合によりアルカリ反応性化合物との混合物として活性成分を含有するコア物質を有し、そして活性成分は結合剤、充填剤および／または崩壊剤のような製薬上許容しうる賦形剤1つ以上との混合物であり、そしてコア物質上には分離層および腸溶性コーティング層があり、系の光透過率が96%となる温度として決定される白濁点が少なくとも38℃であるヒドロキシプロピルセルロース（HPC）を分離層の成分として使用し、白濁点を以下の方法、即ち、pH6.75～6.85の7：3の比率のリン酸水素2ナトリウム緩衝液0.086Mと塩酸0.1Mの混合液中1.0%（w/w）の濃度でHPCを溶解することにより測定する上記製剤。

**【請求項2】** HPCが少なくとも40℃の白濁点を有する請求項1記載の製剤。

**【請求項3】** HPCが少なくとも41℃の白濁点を有する請求項1記載の製剤。

**【請求項4】** 腸溶性コーティング層がメタクリル酸共重合体を含有する請求項1記載の製剤。

**【請求項5】** HPCが低い粘度を有する請求項1記載の製剤。

**【請求項6】** 活性成分がオメプラゾールである請求項1記載の製剤。

**【請求項7】** 活性成分がオメプラゾールのマグネシウム塩である請求項1記載の製剤。

**【請求項8】** 活性成分がオメプラゾールの（-）-エナンチオマーのマグネシウム塩である請求項1記載の製剤。

**【請求項9】** オメプラゾール、オメプラゾールのアルカリ塩、オメプラゾールの単独のエナンチオマーの1つおよびオメプラゾールの単独のエナンチオマーの1つのアルカリ塩の群から選択される化合物を活性成分として含有する腸溶性コーティング経口医薬製剤の調製における系の光透過率が96%となる白濁点

が少なくとも38℃である性質を有するヒドロキシプロピルセルロース（HPC）の使用であり、製剤は場合によりアルカリ反応性化合物との混合物として活性成分を含有するコア物質を有し、そして活性成分は結合剤、充填剤および／または崩壊剤のような製薬上許容しうる賦形剤1つ以上との混合物であり、そしてコア物質上には分離層および腸溶性コーティング層があり、分離層が上記定義した白濁点を有するHPCを含有し、白濁点を以下の方法、即ち、pH6.75～6.85の7：3の比率のリン酸水素2ナトリウム緩衝液0.086Mと塩酸0.1Mの混合溶液中1.0%（w/w）の濃度でHPCを溶解することにより測定する上記使用。

【請求項10】 HPCが低い粘度を有する請求項9記載の使用。

【請求項11】 請求項1記載の腸溶性コーティング経口医薬製剤の製造方法であり、活性物質を結合剤と混合し、場合によりアルカリ反応性化合物と混合し、シード上に積層し、そしてコア物質を形成し、そしてそのコア物質上には分離層がコーティング積層され、そしてその後、腸溶性コーティングを適用し、分離層は系の光透過率が96%となる白濁点が少なくとも38℃であるヒドロキシプロピルセルロース（HPC）を含有し、白濁点を以下の方法、即ち、pH6.75～6.85の7：3の比率のリン酸水素2ナトリウム緩衝液0.086Mと塩酸0.1Mの混合溶液中1.0%（w/w）の濃度でHPCを溶解することにより測定する上記方法。

【請求項12】 胃腸疾患の治療のための医薬の製造における請求項1～8の何れかに記載の医薬製剤の使用。

【請求項13】 請求項1～8の何れかに記載の治療上有効な剤形を胃腸疾患の治療に必要な宿主に投与することによるヒトを包含する哺乳類における上記疾患の治療方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【技術分野】

本発明は酸に不安定なH<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase 阻害剤オメプラゾール、オメプラゾールのアルカリ塩、その単独のエナンチオマーの1つまたはオメプラゾールの単独のエナンチオマーの1つのアルカリ塩を含有する経口医薬製剤に関する。以下の記載においては、これらの化合物はオメプラゾールと称する。製剤はオメプラゾールの腸溶性コーティング積層単位を有する多単位の剤形である。より詳細には、単位は場合によりアルカリ反応性物質との混合物として、そして、結合剤、充填剤および/または崩壊剤のような製薬上許容しうる賦形剤の1つ以上との混合物としてオメプラゾールを含有するコア物質を有する。更にまた、各単位はコア物質から腸溶性コーティング層を分離するための分離層を有する。分離層は特定の性質を有するヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、および、場合により医薬賦形剤を含有する。より詳細には、HPCの性質は特定の白濁点を有することにより定義される。

## 【0002】

更にまた、本発明はオメプラゾールを含有する医薬製剤の製造における特定の性質のHPCの使用、および、医薬におけるこのような医薬製剤の使用に関する。

## 【0003】

## 【発明の背景】

オメプラゾール、そのアルカリ塩、オメプラゾールの単独のエナンチオマーおよびオメプラゾールの単独のエナンチオマーのアルカリ塩、以後オメプラゾールと称する全ての化合物は胃酸関連の疾患の治療に使用される。オメプラゾールおよび製薬上許容しうるその塩はEP 5129 に記載されており、オメプラゾールの一部の特定のアルカリ塩はEP 124495 およびWO 95/01977 に記載されている。オメプラゾールの単独のエナンチオマーの特定の塩およびその調製はWO 94/27988 に記載されている。

## 【0004】

オメプラゾールは一般的には酸分泌経路の最終段階において胃酸の分泌を制御することにより哺乳類およびヒトの胃酸分泌を抑制するのに有用であることが知られている。即ち、より一般的な意味において、例えば還流性食道炎、胃炎、十二指腸炎、胃潰瘍および十二指腸潰瘍を包含する哺乳類およびヒトにおける胃酸関連疾患の予防および治療のために使用してよい。更にまた、胃酸抑制作用が望まれる、例えばNSAID療法中の患者において、非潰瘍性消化不良患者において、兆候性の胃食道還流性疾患患者において、そして、ガストリノーマ患者において、他の胃腸疾患の治療のために用いてよい。また、集中治療状況にある患者において、急性上部胃腸出血の患者において、術前術後に胃酸の吸引予防のため、そして、ストレス性潰瘍の予防および治療のために用いてよい。更にまた、乾癬の治療において、並びにヘリコバクター感染およびこれに関連する疾患の治療において、そしてヒトを含む哺乳類の炎症症状の治療または予防において使用してよい。

#### 【0005】

しかしながらオメプラゾールは酸性および中性の媒体中において分解または変換を起こしやすい。分解は酸性化合物により触媒され、アルカリ化合物との混合物中では安定化する。オメプラゾールの化学的安定性はまた水分、熱および有機溶媒による、そしてある程度は光による影響を受ける。

#### 【0006】

オメプラゾールの化学的安定性に関する特徴のために、オメプラゾールを含む経口固体剤形は酸性の胃液との接触から保護しなければならないことは明白である。オメプラゾールはpHが中性付近であり、急速な吸収が起こり得る胃腸管の部分に至るまでは未損傷の形態に変換されていることも必要である。

#### 【0007】

オメプラゾールの医薬経口剤形は腸溶性コーティング層により酸性の胃液との接触から最も良く保護される。例えばEP247983はオメプラゾールの腸溶性コーティング製剤を記載している。このような製剤はアルカリ塩と共にオメプラゾールを含有する、または、場合によりアルカリ塩と共にオメプラゾールのアルカリ塩を含有するコア単位の形態でオメプラゾールを含有しており、コア単位は分

離層および腸溶性コーティング層で積層されている。WO96/01623 にはオメプラゾールを含有する多単位の錠剤化剤形が記載されている。

#### 【0008】

EP247983 に記載されている経口製剤およびWO96/01623 に記載されている錠剤製剤は、酸感受性物質であるオメプラゾールから酸性の腸溶性コーティング物質を分離するための分離層を有するまたは場合により有する腸溶性コーティング積層製剤の例である。HPCは記載された製剤において腸溶性コーティングからコア物質を分離する層中に使用される。医薬調製物中に使用される全ての成分は、HPCの性質を含めて、厳密な基準、例えば薬局方に記載された条件を満足しなければならない。

#### 【0009】

医薬品の剤形からのオメプラゾールの放出速度は全身循環系へのオメプラゾールの吸収の総量に影響する (Pilbrant and Cederberg, Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20 (suppl.108) p.113-120)。従って医薬製剤からのオメプラゾールの放出速度の限界は製品の販売許可書に明記される。オメプラゾールの放出は活性物質の化学的安定性および医薬製剤の放出安定性の双方に影響される。製剤が放出速度の点において不安定である場合、薬剤は許容できない保存時間を有することになり、即ち、製品の使用有効期限が短すぎるものとなる。

#### 【0010】

今般、意外にも薬局方の基準を全て満たすHPCの種々のバッチをオメプラゾールを含有する医薬製剤中の分離層のための材料として用いた場合に種々の経時的放出速度が得られることを発見した。即ち、医薬製剤の保存時間は許容できない場合がある。放出安定性に対するHPCの影響に関する興味深いパラメーターの1つはその水溶性である。

#### 【0011】

HPCの水溶性は重合体相の分離により温度上昇と共に低下する。このことは温度を上昇させた場合に重合体溶液の白濁化として観察される。白濁点はこの重合体相の分離が起こる温度である。白濁点は重合体溶液の光透過率を測定することにより求められる。重合体が溶解している特定の系、即ち白濁していない透明

な重合体溶液の光透過率は光透過率100%として定義される。本出願においては、白濁点はMettler製の市販機器を使用した場合の特定の系の光透過率が96%である温度として定義する。他の白濁点の系および機器については、別の光透過率が各系に対して特定される。

#### 【0012】

新しい製剤および特定の性質のHPCの使用により回避することができる1つの問題点は剤形の保存期間を延長でき保証できる点である。経済的観点から、HPCの性質を特定して確認し、これにより剤形の長い有効期限を保持することが好都合である。

#### 【0013】

##### 【発明の概要】

MettlerのFP90/FP81C機により測定した特定の系の光透過率が96%となる温度として定義される白濁点が38℃以上である性質のHPCがオメプラゾールを含有する腸溶性コーティング積層医薬製剤において望ましいことが解かった。好ましくはHPCは40℃以上、より好ましくは41℃以上の白濁点を有する。測定に別の機材を使用する場合は、別の用語で白濁点が特定される。白濁点の上限は重要ではなく、従って、これを特定する必要はない。

#### 【0014】

HPCは腸溶性コーティング層からオメプラゾールを含有するコア物質を分離する分離層の成分として用いられる。本発明において定義されるHPCの性質は放出速度安定性に関する基準を満足するために望ましく、そして、オメプラゾールを含有する経口投与形態に適していることが望ましい。

#### 【0015】

##### 【図面の詳述】

図1は、A型およびB型と命名した2種類の性質のHPCに基づく2つの異なる剤形を示す2本のグラフである。グラフは40℃、相対湿度75%の加速条件下で3ヶ月および6ヶ月保存した後の剤形から放出されたオメプラゾールを示している。2種類の性質のHPCは後述する実施例2に記載する分離層の成分として使用する。A型のHPCを含有する分離層の場合は、オメプラゾールの経時的

放出速度は低下する。B型のHPCの場合は、オメプラゾールの経時的放出速度は新たに製造した製品とほぼ同等である。

#### 【0016】

図2は、A型およびB型と命名した2種類の性質のHPCを示す2本のグラフである。グラフは後述する実施例1～3に記載した分離層の成分として使用される2種類の性質のHPCの白濁点の測定を示している。

#### 【0017】

図3aおよび図3bは、A型およびB型と命名した2種類の性質のHPCに基づく2つの異なる剤形を示すグラフである。図3aはA型のHPCを含有する剤形、即ち、標準対照品からのオメプラゾールの放出を示す。図3bはB型のHPCを含有する剤形、即ち、本発明の剤形からのオメプラゾールの放出を示す。2種の性質のHPCは後述する実施例1に記載した分離層の成分として使用する。

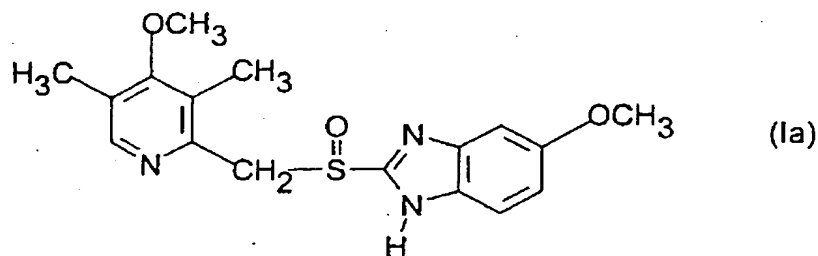
#### 【0018】

#### 【発明の詳述】

#### コア物質

式Iaのオメプラゾールは好ましくは $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Na^+$  および $K^+$ の塩よりなる群から選択されるアルカリ塩のような製薬上許容しうる塩、より好ましくは $Mg^{2+}$ 塩の形態で経口組成物中に製剤される。オメプラゾールはまたオメプラゾールの単独のエナンチオマーの1つまたはオメプラゾールの単独のエナンチオマーの1つのアルカリ塩、特にオメプラゾールの(−)-エナンチオマーのアルカリ塩、より好ましくはオメプラゾールの(−)-エナンチオマーの $Mg^{2+}$ 塩の形態で使用してもよい。

#### 【化1】



#### 【0019】



個々の腸溶性コーティング積層ペレットのコア物質は種々の原理に従って、例えば参照により本明細書に組み込まれるEP247983 およびWO96/01623 に記載の通り組成し製剤することができる。例えば、好ましい取り扱い性や加工特性を得たり、また、最終混合物中のオメプラゾールの適当な濃度を得るためにオメプラゾールを医薬成分1種以上と混合する。充填剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、界面活性剤および他の製薬上許容しうる添加剤のような医薬品成分を使用することができる。

#### 【0020】

好ましくはオメプラゾールは場合によりアルカリ化合物と混合した後に結合剤を含む適当な成分と混合し、コア物質に調製する。このようなコア物質は押出し法／球状化法、ボール化法または圧縮により、そして、種々の加工装置を用いることにより製造して良い。調製されたコア物質は約2mmより小さいものであってよい。製造されたコア物質は、場合により活性物質を含有する更に別の成分で積層されることができ、および／または、別の加工を施すことができる。

#### 【0021】

或いは、活性物質で積層された不活性のシード（活性物質は場合によりアルカリ化合物と混合される）を更に加工するためのコア物質として使用することができる。活性物質で積層されるシードは、種々の酸化物、セルロース、有機重合体および他の材料を単独または混合物として含有する水不溶性のシード、または、種々の無機塩、糖類、ノンパレイユ（non-pareils）および他の物質を単独または混合物として含有する水溶性のシードであることができる。

#### 【0022】

例えば顆粒化装置または噴霧コーティング／積層装置を用いてシードを積層する前に、オメプラゾールを結合剤および場合により他の成分と混合する。このような他の成分は結合剤、界面活性剤、充填剤、崩壊剤、アルカリ添加剤、または、他の製薬上許容しうる成分の単独または混合物であることができる。

#### 【0023】

結合剤は例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムのよ

うなセルロース、ポリビニルピロリドン、糖類、澱粉および凝集性を有する他の製薬上許容しうる物質である。適当な界面活性剤は製薬上許容しうる非イオン性またはイオン性の界面活性剤の群から選択され、例えばラウリル硫酸ナトリウムである。

#### 【0024】

活性物質はまたアルカリ性の製薬上許容しうる物質と混合しても良い。このような物質はリン酸、カルボン酸、クエン酸または他の適当な無機または有機の弱酸のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウムの塩；水酸化アルミニウム／重炭酸ナトリウム共沈殿物；アルミニウム、カルシウムおよびマグネシウムの水酸化物のような制酸剤で通常使用される物質；酸化マグネシウムまたはその複合物質、例えば $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ または類似の化合物；有機性のpH緩衝物質、例えばトリヒドロキシメチルアミノメタン、塩基性アミノ酸およびその塩または他の同様の製薬上許容しうるpH緩衝物質のような物質から選択されるが、これらに限定されない。

或いは、上記したコア物質は噴霧乾燥または噴霧凝結法を用いて調製することもできる。

#### 【0025】

##### 分離層

オメプラゾールを含有するコア物質はE P 247983 に従って、コーティング工程または保存中にオメプラゾールの分解／変色をもたらす遊離のカルボキシル基を有する腸溶性コーティング重合体から分離されなければならない。

本発明によれば、分離層は特定の性質のHPCを含有する。この特定の性質のHPCは好ましくはMettlerの機材で測定した場合に白濁点が少なくとも $38^\circ\text{C}$ である。白濁点は7：3の比率で混合された混合リン酸水素2ナトリウム緩衝液0.086Mおよび塩酸0.1M中で測定する。白濁点の測定のために使用する混合溶液は6.75～6.85のpHを有する。混合溶液中のHPCの濃度はMettler機材では1.0% (w/w) である。混合溶液の組成に関するより詳細な情報は後述する実験のセクションで記載する。好ましくは、HPCは低粘度を有し、例えば

25℃の5% (w/w) 水溶液中で40.0mPas未満である。

#### 【0026】

或いは、HPCの性質は、上記した方法に相關する方法で、例えばNIR分光光度測定により測定しても良い。

添加剤、例えば可塑剤、着色料、顔料、充填剤、抗粘着剤、緩衝剤および静電気防止剤、例えばステアリン酸マグネシウム、二酸化チタン、タルクおよび他の添加剤も分離層に含有させて良い。

#### 【0027】

##### 腸溶性コーティング層

腸溶性コーティング層1つ以上を適当なコーティング方法を用いて分離層で被覆されたコア物質上に適用する。腸溶性コーティング層の材料は水または適当な有機溶媒中に分散または溶解し得る。腸溶性コーティング層の重合体としては、以下に示す重合体、例えば：メタクリル酸共重合体、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートブチレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、シェラックまたは他の適当な腸溶性コーティング層重合体の溶液または分散液の1つ以上を単独または組み合わせて使用できる。環境上の理由から水性のコーティング工程が好ましい。このような水性のコーティング工程では、メタクリル酸共重合体が最も好ましい。

#### 【0028】

腸溶性コーティング層は腸溶性コーティング層の可撓性および硬度のような所望の機械的特性を得るために製薬上許容しうる可塑剤を含有して良い。このような可塑剤は例えばトリアセチン、クエン酸エステル、フタル酸エステル、セバシン酸ジブチル、セチルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリソルベートまたは他の可塑剤が例示できるがこれらに限定されない。可塑剤の量は選択された腸溶性コーティング層重合体、選択された可塑剤およびこの重合体が適用される量との関連において各腸溶性コーティング層の処方に関して最適化する。分散剤、着色料、顔料、重合体、例えばポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレ

ート)、抗粘着剤および消泡剤のような添加剤もまた腸溶性コーティング層に含有させてよい。膜厚を増大させ、酸感受性活性物質への酸性胃液の拡散を低減するために他の化合物を添加しても良い。

#### 【0029】

酸感受性活性物質を保護するために、腸溶性コーティング層は好ましくは少なくとも約10 $\mu$ mの厚みを有する。適用する腸溶性コーティング層の最大厚みは通常は加工条件により制限されるのみである。

腸溶性コーティング層で被覆されたペレットまたは単位はオーバーコーティング層1つ以上で更に被覆しても良い。オーバーコーティング層は、腸溶性コーティング積層ペレットに対して、コーティングまたは積層化の方法により、適当な装置、例えばコーティングパン、コーティング造粒機中で、または、流動床装置中で水および／または有機溶媒を積層化のために用いながら適用することができる。

#### 【0030】

##### 最終剤形

調製されたペレットはハードゼラチンカプセルに充填するか、または、適当な錠剤賦形剤と共に圧縮成形して錠剤化された多単位の製剤としてよく、後者が好ましい。最終剤形はまた発泡性錠剤、およびオメプラゾールと他の活性成分、例えば抗菌物質、NSAID、運動促進剤または制酸剤との組み合わせも包含するがこれらに限定されない。

#### 【0031】

##### 実験のセクション

##### 実施例1：

分離層の成分として使用した種々のHPCでペレットが積層されたオメプラゾールの多単位錠剤の試験（実験室規模）

以下の組成を有するオメプラゾール錠剤をWO96/01623の記載に従って調製した。糖類の球状物に流動床中でオメプラゾールマグネシウム塩とHPMCの水懸濁液で噴霧積層した。調製したペレットに分離層を積層し、その後腸溶性コーティングした。腸溶性コーティングされたペレットを錠剤賦形剤と混合し、圧

縮成形して多単位の錠剤とした。

### 【0032】

試験したオメプラゾール錠剤（20mg濃度）の組成は以下の通りである。

成分名	処方(mg/錠)
オメプラゾールマグネシウム	20.6
グリセリルモノステアレート	1.4
ヒドロキシプロピルセルロース	4.8
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4.6
ステアリン酸マグネシウム	0.7
メタクリル酸共重合体C型	27
微結晶セルロース	220
ポリソルベート80	0.1
ポリビニルピロリドン架橋物	4.6
ステアリルフマル酸ナトリウム	0.5
糖類球状物	22
タルク	8.3
クエン酸トリエチル	8.2

### 【0033】

A型またはB型の何れかの性質のHPCを分離層が含有する、ペレット上に分離層を有するオメプラゾールの多単位錠剤を調製した。2種のHPCはPhEurおよびUSPの全ての基準を満足する。しかしながら2種のHPCは一部の物理的／化学的性質、例えば白濁点に関して異なっている。

調製された錠剤を以下に記載する通り試験した。錠剤、即ちペレットを同じバッチのオメプラゾールマグネシウムから、そして、同じ腸溶性コーティング材料を用いて調製した。オメプラゾールの放出は0ヶ月および6ヶ月の保存の後、保存錠剤について試験した。緩衝溶液中で30分以内に放出されるオメプラゾールの量を測定した。

### 【0034】

錠剤を2時間37℃の塩酸に予備曝露した。その後30分におけるpH6.8の

緩衝溶液中の薬剤の放出を液体クロマトグラフィーにより測定した。pH 6.8の緩衝溶液は7:3の比率のリン酸水素2ナトリウム緩衝液0.086Mと塩酸0.1Mの混合物であり、pHは6.75~6.85とした。塩酸0.1Mは濃塩酸213mlを水に溶解し、水を加えて25000mlとすることにより調製した。リン酸水素2ナトリウム溶液0.086Mは $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  382gを水に溶解し、水で25000mlまで希釈することにより調製した。

### 【0035】

安定性試験は乾燥剤の入ったプラスチック瓶に充填した錠剤（20mg濃度）について行なった（錠剤は錠剤コーティングにより被覆されていない）。

結果を図3aおよび図3bに示す。図3aはA型のHPCを用いた場合、すなわち標準対照品の結果を示し、図3bはB型のHPCを用いた場合、即ち、本発明の結果を示す。

### 【0036】

実施例2:

分離層の成分として種々のHPCを含有する錠剤からのオメプラゾールの放出パイロットスケールのバッチ（A型HPC使用：6バッチ、B型：2バッチ）を製造し、実施例1の実験室試験の間に観察された改善点を確認した。安定性試験の結果を図1に示す。

B型のHPCを含有する錠剤がA型と比較して改善された放出速度安定性を有することが比較により明らかになった。

### 【0037】

オメプラゾール錠剤（20mg濃度）の一般的組成

<u>成分名</u>	<u>処方(mg/錠)</u>
オメプラゾールマグネシウム	20.6
赤茶色酸化鉄	0.3
グリセリルモノステアレート	1.4
ヒドロキシプロピルセルロース	4.8
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15
ステアリン酸マグネシウム	0.7

メタクリル酸共重合体C型	27
微結晶セルロース	220
パラフィン	0.2
ポリエチレングリコール6000	2.5
ポリソルベート80	0.1
ポリビニルピロリドン架橋物	4.6
ステアリルフマル酸ナトリウム	0.5
糖類球状物	22
タルク	8.3
二酸化チタン	2.2
クエン酸トリエチル	8.2

錠剤はHPMC、PEG6000および顔料を含有する錠剤コーティングの工程を加え、実施例1に記載の通り製造した。

#### 【0038】

実施例3：

白濁点の測定

オメプラゾール錠剤を実施例1に記載の通り実験室規模で製造した。Mettler機材におけるHPC型の白濁点の測定は以下の通り実施した。HPC型の白濁点は7：3の比率のリン酸緩衝液0.086Mと塩酸0.1Mの混合物中で測定した。白濁点の測定に用いた混合溶液は6.75～6.85のpHを有していた。混合溶液中のHPCの濃度は1.0%（w/w）であった。白濁点の測定の特異性のためにはこの系が選択された機材において用いられることが必須である。Mettlerの機材は以下の部品、即ち、Mettler FP90中央処理装置、FP81C測定装置およびME-18572沸点試験管よりなる。温度範囲30.0～50.0℃を用い、加熱速度は1.0℃/分とした。白濁点は光透過率が96%となる温度として定義される。

結果を図2に示す。

【図面の簡単な説明】

#### 【図1】

A型およびB型と命名した2種類の性質のHPCに基づく2つの異なる剤形を

示す2本のグラフである。

【図2】

A型およびB型と命名した2種類の性質のHPCを示す2本のグラフである。

【図3a】

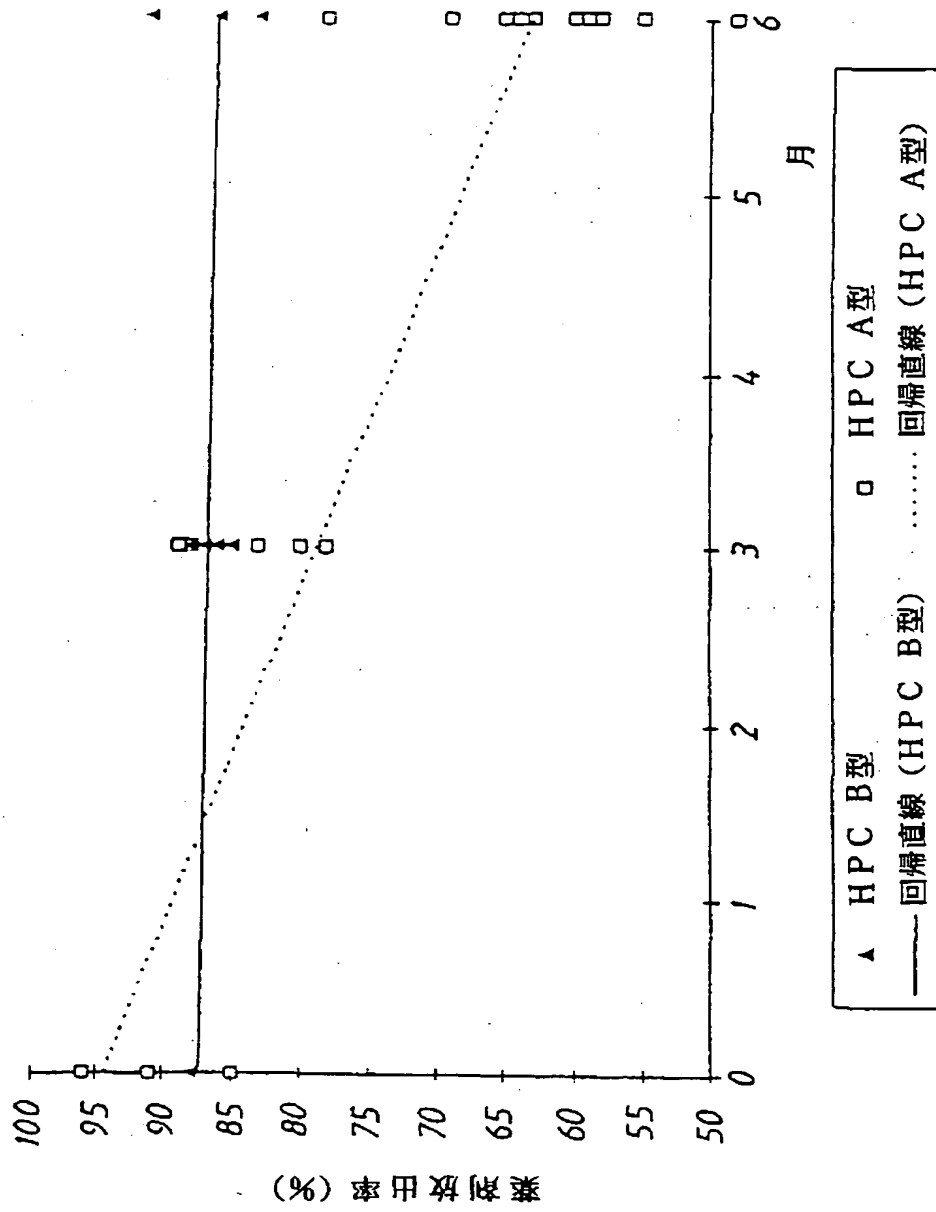
A型のHPCを含有する剤形、即ち、標準対照品からのオメプラゾールの放出を示すグラフである。

【図3b】

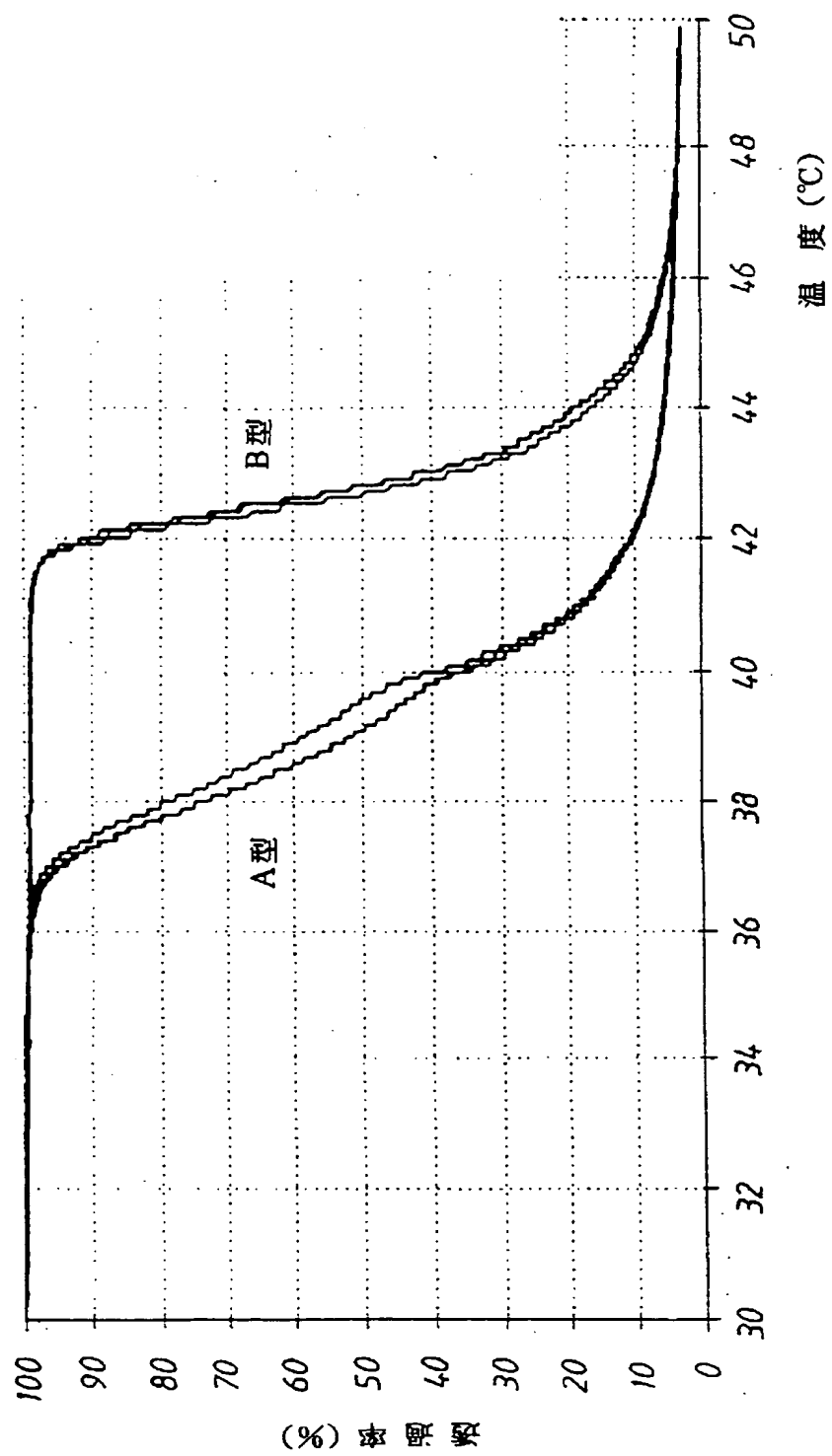
B型のHPCを含有する剤形、即ち、本発明の剤形からのオメプラゾールの放出を示すグラフである。



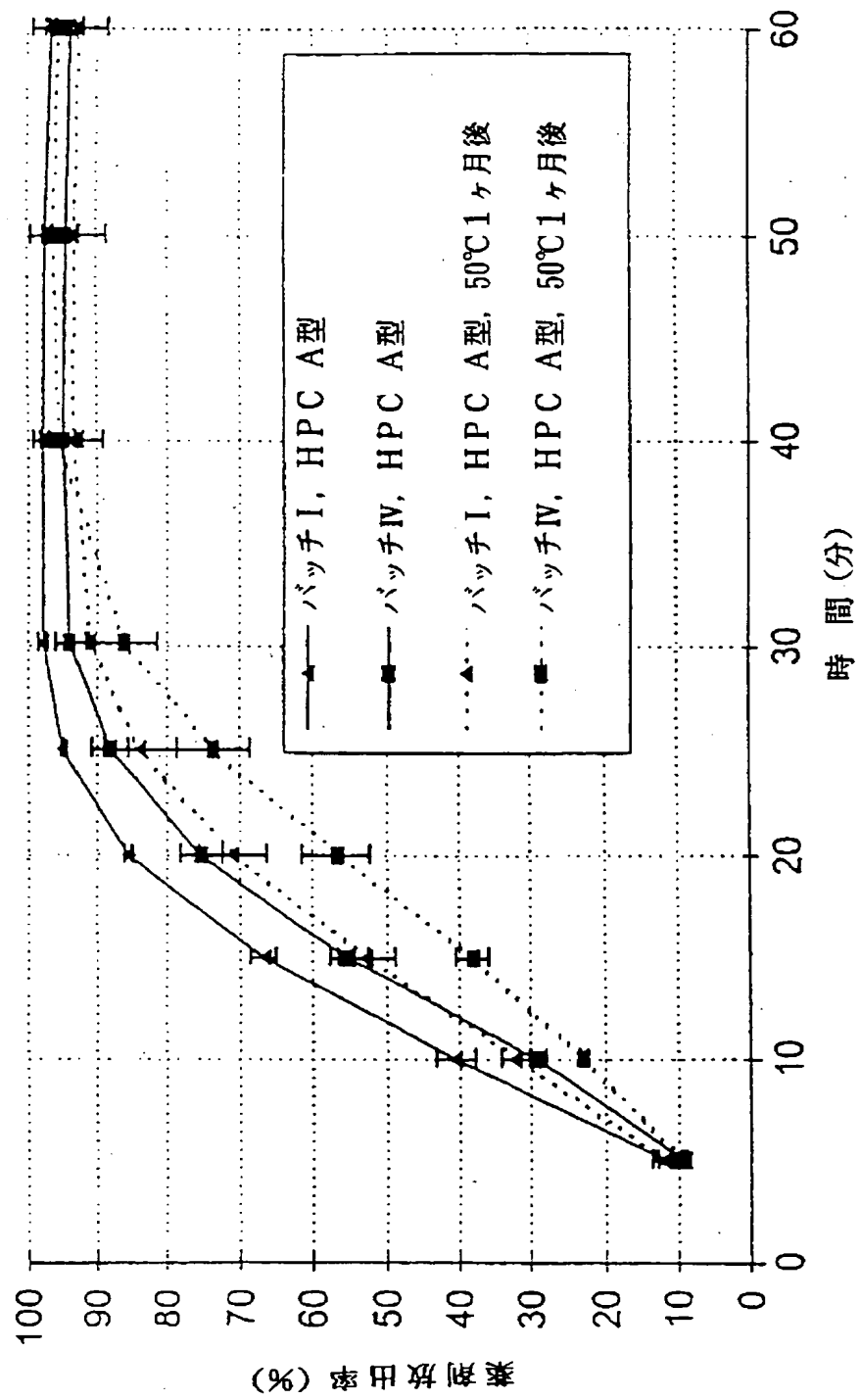
【図 1】



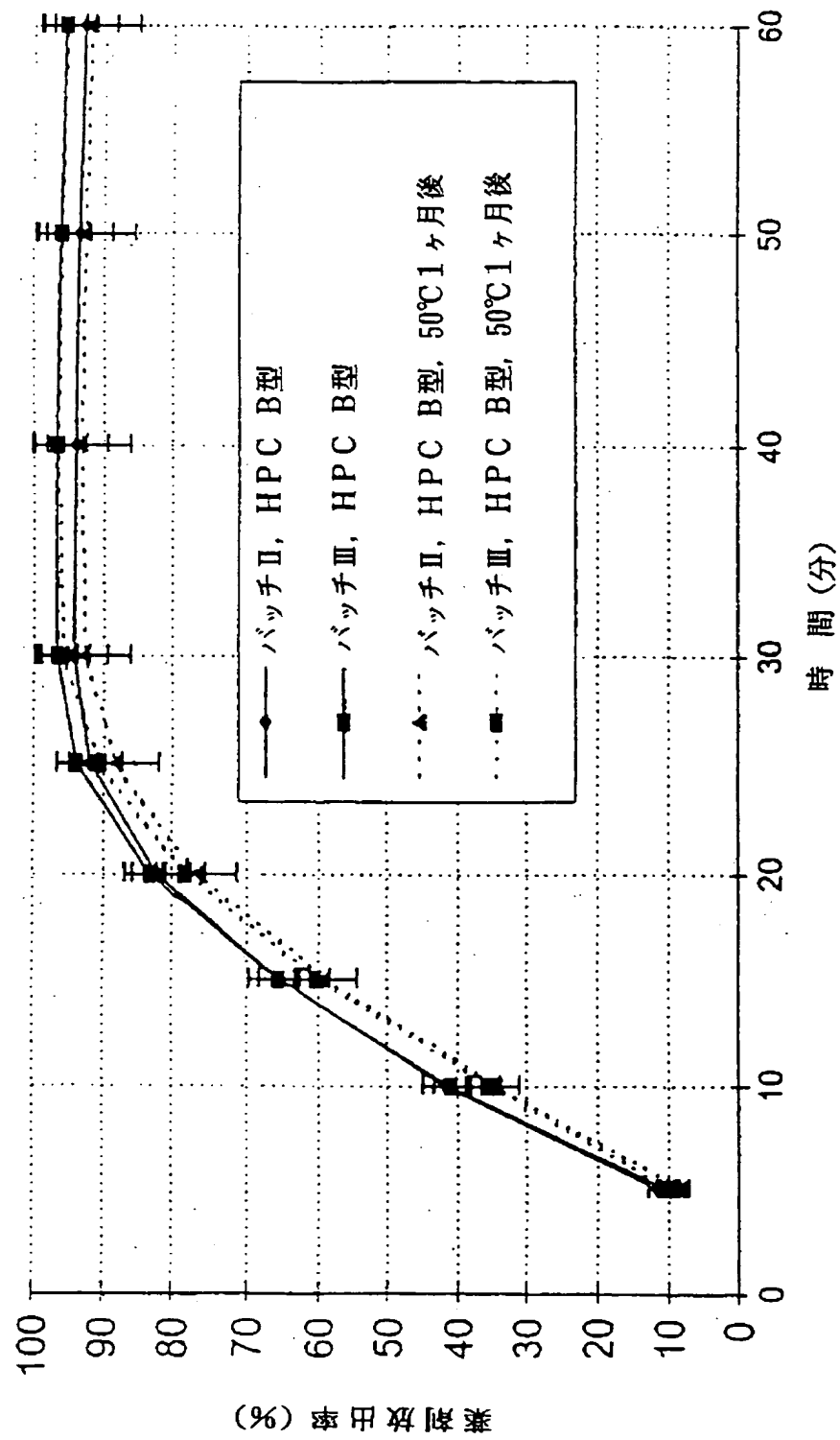
【図2】



【図3a】



【図3b】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE 99/01989

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: A61K 9/24, A61K 31/44, A61K 47/38 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EMBASE, MEDLINE, MPI, USPATFULL		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9725066 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 17 July 1997 (17.07.97), page 15, line 25 - page 16, line 5, examples 1-3, 6, 10 --	1-13
A	EP 0496437 A2 (AKTIEBOLAGET HÄSSLE), 29 July 1992 (29.07.92), example 2, claims -----	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
8 March 2000		10 -03- 2000
Name and mailing address of the ISA / Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Anneli Jönsson/Eö Telephone No. +46 8 782 25 00

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. <b>PCT/SE 99/01989</b>
<b>Box I      Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: <b>1,3</b> because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: <b>see next sheet</b>	
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
<b>Box II      Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
<b>Remark on Protest</b>	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE 9901989

Claim 13 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

02/12/99

International application No.

PCT/SE 99/01989

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0496437 A2	29/07/92	SE 0496437 T3	
		EP 0567201 A,B	27/10/93
		AR 240250 A	30/03/90
		AT 84215 T	15/01/93
		AT 140387 T	15/08/96
		AT 184482 T	15/10/99
		AU 601974 B	27/09/90
		AU 7191287 A	05/11/87
		CA 1292693 A	03/12/91
		CN 1020852 B	26/05/93
		CY 1810 A	20/10/95
		DD 273197 A	08/11/89
		DE 3751860 D,T	21/11/96
		DE 3783394 A	18/02/93
		DK 169988 B	24/04/95
		DK 215887 A	31/10/87
		EP 0247983 A,B	02/12/87
		SE 0247983 T3	
		ES 2006457 T	01/01/94
		ES 2091971 T	16/11/96
		FI 90393 B,C	29/10/93
		FI 871913 A	31/10/87
		GB 2189698 A	04/11/87
		GR 3007434 T	30/07/93
		GR 3020734 T	30/11/96
		GR 89300058 T	22/06/89
		HK 52897 A	02/05/97
		HK 135294 A	09/12/94
		HR 920854 A,B	31/10/94
		IE 61416 B	02/11/94
		IL 82911 A	30/06/91
		JP 1863556 C	08/08/94
		JP 2740993 B	15/04/98
		JP 5294831 A	09/11/93
		JP 62258320 A	10/11/87
		LT 1683 A	25/07/95
		LT 3699 B	26/02/96
		LV 5760 A,B	20/12/96
		LV 10357 A,B	20/02/95
		NO 174239 B,C	27/12/93
		NZ 220096 A	26/04/90
		PH 25701 A	18/09/91
		PT 84785 A,B	01/05/87
		RU 2095054 C	10/11/97
		SG 154294 A,G	17/03/95
		SI 8710681 A	31/10/96
		SU 1820837 A	07/06/93
		US 4786505 A	22/11/88
		YU 68187 A	31/12/88



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/SE 99/01989

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WD 9725066 A1	17/07/97	AU 1324197 A	01/08/97
		BR 9607350 A	30/12/97
		CA 2213996 A	17/07/97
		CN 1183047 A	27/05/98
		CZ 9702747 A	18/03/98
		EP 0813424 A	29/12/97
		IL 121651 D	00/00/00
		JP 11501950 T	16/02/99
		NO 974071 A	17/10/97
		NZ 325977 A	25/02/99
		PL 322175 A	19/01/98
		SE 9600071 D	00/00/00
		SK 116997 A	06/05/98

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テーマコード(参考)

// C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 401/12

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC26 DD12 EE01

4C076 AA38 AA45 AA94 BB01 EE11

EE32 FF25 GG16

4C086 AA01 BC39 GA08 MA05 MA35

MA52 NA12 ZA66

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】平成18年12月21日(2006.12.21)

【公表番号】特表2002-529397(P2002-529397A)  
 【公表日】平成14年9月10日(2002.9.10)  
 【出願番号】特願2000-580597(P2000-580597)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 31/454 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/22 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/32 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/38 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/454  
 A 6 1 K 9/22  
 A 6 1 K 47/32  
 A 6 1 K 47/38  
 A 6 1 P 1/00  
 C 0 7 D 401/12

【手続補正書】

【提出日】平成18年10月20日(2006.10.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 オメブラゾール、オメブラゾールのアルカリ塩、オメブラゾールの単独のエナンチオマーの1つおよびオメブラゾールの単独のエナンチオマーの1つのアルカリ塩の群から選択される化合物を活性成分として含有する腸溶性コーティング経口医薬製剤であり、製剤は場合によりアルカリ反応性化合物との混合物として活性成分を含有するコア物質を有し、そして活性成分は結合剤、充填剤および/または崩壊剤のような製薬上許容しうる賦形剤1つ以上との混合物であり、そしてコア物質上には分離層および腸溶性コーティング層があり、系の光透過率が96%となる温度として決定される白濁点が少なくとも38℃であるヒドロキシプロピルセルロース(HPC)を分離層の成分として使用し、白濁点を以下の方法、即ち、pH6.75~6.85の7:3の比率のリン酸水素2ナトリウム緩衝液0.086Mと塩酸0.1Mの混合液中1.0%(w/w)の濃度でHPCを溶解することにより測定する上記製剤。

【請求項2】 HPCが少なくとも40℃の白濁点を有する請求項1記載の製剤。

【請求項3】 HPCが少なくとも41℃の白濁点を有する請求項1記載の製剤。

【請求項4】 腸溶性コーティング層がメタクリル酸共重合体を含有する請求項1記載の製剤。

【請求項5】 HPCが低い粘度を有する請求項1記載の製剤。

【請求項6】 活性成分がオメブラゾールである請求項1記載の製剤。

【請求項7】 活性成分がオメブラゾールのマグネシウム塩である請求項1記載の製剤。

【請求項8】 活性成分がオメブラゾールの(−)−エナンチオマーのマグネシウム

塩である請求項 1 記載の製剤。

【請求項 9】 オメプラゾール、オメプラゾールのアルカリ塩、オメプラゾールの単独のエナンチオマーの 1 つおよびオメプラゾールの単独のエナンチオマーの 1 つのアルカリ塩の群から選択される化合物を活性成分として含有する腸溶性コーティング経口医薬製剤の調製における系の光透過率が 96% となる白濁点が少なくとも 38℃ である性質を有するヒドロキシプロピルセルロース (HPC) の使用であり、製剤は場合によりアルカリ反応性化合物との混合物として活性成分を含有するコア物質を有し、そして活性成分は結合剤、充填剤および／または崩壊剤のような製薬上許容しうる賦形剤 1 つ以上との混合物であり、そしてコア物質上には分離層および腸溶性コーティング層があり、分離層が上記定義した白濁点を有する HPC を含有し、白濁点を以下の方法、即ち、pH6.75～6.85 の 7:3 の比率のリン酸水素 2 ナトリウム緩衝液 0.086 M と塩酸 0.1 M の混合溶液中 1.0% (w/w) の濃度で HPC を溶解することにより測定する上記使用。

【請求項 10】 HPC が低い粘度を有する請求項 9 記載の使用。

【請求項 11】 請求項 1 記載の腸溶性コーティング経口医薬製剤の製造方法であり、活性物質を結合剤と混合し、場合によりアルカリ反応性化合物と混合し、シード上に積層し、そしてコア物質を形成し、そしてそのコア物質上には分離層がコーティング積層され、そしてその後、腸溶性コーティング層を適用し、分離層は系の光透過率が 96% となる白濁点が少なくとも 38℃ であるヒドロキシプロピルセルロース (HPC) を含有し、白濁点を以下の方法、即ち、pH6.75～6.85 の 7:3 の比率のリン酸水素 2 ナトリウム緩衝液 0.086 M と塩酸 0.1 M の混合溶液中 1.0% (w/w) の濃度で HPC を溶解することにより測定する上記方法。

【請求項 12】 胃腸疾患の治療のための医薬の製造における請求項 1～8 の何れかに記載の医薬製剤の使用。

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention]

This invention relates to the oral medicinal preparation which contains one alkali salt of the independent enantiomer of one or omeprazole of the alkali salt of unstable  $H^+$  and  $K^+$ -ATPase inhibitor omeprazole and omeprazole, and its independent enantiomer in acid. In the following statements, these compounds are called omeprazole. Pharmaceutical preparation is dosage forms of the many units which have an enteric coating laminated unit of omeprazole. In details, a unit has more the core material which contains omeprazole as one or more mixtures of the excipient which can be permitted by a case on medicine manufacture like the binding material as a mixture with an alkaline reaction nature substance and a bulking agent, and/or disintegrator. Each unit has a detached core for separating an enteric coating layer from core material again. A detached core contains a medicine excipient by the hydroxypropylcellulose (HPC) which has specific character, and a case. The character of HPC is defined more as details by having a specific point becoming cloudy.

[0002]

This invention relates to use of HPC of the specific character in manufacture of the medicinal preparation containing omeprazole, and use of such medicinal medicinal preparation again.

[0003]

[Background of the Invention]

The alkali salt of omeprazole, its alkali salt, the independent enantiomer of omeprazole, and the independent enantiomer of omeprazole and all the compounds henceforth called omeprazole are used for the therapy of a gastric acid-related disease. The salt which can be permitted on omeprazole and medicine manufacture is indicated to EP5129, and some specific alkali salt of omeprazole is indicated to EP124495 and W095/01977. The specific salt of the independent enantiomer of omeprazole and its preparation are indicated to W094/27988.

[0004]

It is known that omeprazole is useful although the gastric-acid secretion of the mammals and Homo sapiens is controlled by generally controlling secretion of gastric acid in the culmination of an acid secretory pathway. That is, in a more general meaning, it may be used for prevention of the gastric acid associated diseases in the mammals and Homo sapiens who include the flowing-back nature esophagitis, gastritis, the duodenitis, a gastric ulcer, and a duodenal ulcer, and a therapy. For example, gastric acid depressant action is desired, in the patient in a NSAID therapy, it may use in a gastrinoma patient in the stomach

patient in a NSAID therapy, it may use in a gastrinoma patient in the stomach esophagus flowing-back nature disease patient of signs nature in a nonulcer dyspepsia patient again for the therapy of other gastrointestinal diseases. moreover -- setting to the patient of acute upper gastrointestinal tract hemorrhage in the patient who is in an intensive care situation -- before an operation -- it may use for after the operation for the prevention of a stress ulcer for suction prevention of gastric acid, and a therapy. In the therapy of psoriasis, it may be used in the therapy of the disease relevant to helicobacter infection and this again in the therapy or prevention of the mammals of inflammation condition including Homo sapiens.

[0005]

However, omeprazole tends to cause decomposition or conversion in an acid and neutral medium. The catalyst of the decomposition is carried out with an acidic compound, and it stabilizes in a mixture with an alkali compound. The chemical stability of omeprazole receives the influence by moisture, heat, and an organic solvent according [ a certain grade ] to light again.

[0006]

As for the oral solid dosage forms which contain omeprazole for the feature about the chemical stability of omeprazole, it is clear that it must protect from contact with acid gastric juice. pH is neutral vicinity, and omeprazole also needs to be changed into the undamaged gestalt until it results in the portion of the gastrointestinal tract to which rapid absorption may take place.

[0007]

The medicine oral dosage forms of omeprazole are best protected from contact with acid gastric juice by the enteric coating layer. For example, EP247983 has indicated the enteric coated preparation of omeprazole. Such pharmaceutical preparation contains omeprazole with alkali salt, or contains omeprazole with the gestalt of the core unit which contains the alkali salt of omeprazole with alkali salt by a case, and the core unit is laminated by the detached core and the enteric coating layer. To W096/01623, the tablet-sized dosage forms of the many units containing omeprazole are indicated.

[0008]

The tablet pharmaceutical preparation indicated to the oral pharmaceutical preparation, and W096/01623 which are indicated to EP247983, It is an example of the enteric coating lamination pharmaceutical preparation which has or has a detached core for separating an acid enteric coating substance from omeprazole which is an acid susceptibility substance by a case. HPC is used into the layer which separates core material from enteric coating in the indicated pharmaceutical preparation. All the ingredients used into medicine preparation things must satisfy a strict standard, for example, the conditions indicated to the pharmacopeia, including the character of HPC.

[0009]

The releasing speed of omeprazole from the dosage forms of drugs influences the total amount of absorption of omeprazole to a general circulation system (1985; Pilbrant and Cederberg, Scand. J. Gastroenterology). 20 (suppl.108) p.113-120. Therefore, the limit of the releasing speed of omeprazole from medicinal preparation is specified in the sales license form of a product. Discharge of omeprazole is influenced by the both sides of the chemical stability of an active substance, and the discharge stability of medicinal preparation. Pharmaceutical preparation will have the reserve time which cannot permit drugs when unstable in the point of a releasing speed, namely, the use term of validity of a product is too short.

[0010]

When various batches of HPC which meet all the standards of a pharmacopeia also unexpectedly this time were used as a material for the detached core in the medicinal preparation containing omeprazole, it discovered that various temporal releasing speeds were obtained. That is, the reserve time of medicinal preparation may be nonpermissible. One of the interesting parameters about the influence of HPC to discharge stability is the water solubility.

[0011]

The water solubility of HPC falls with a rise in heat according to separation of a polymer phase. This is observed as nebula-izing of a polymer solution, when raising temperature. The point becoming cloudy is a temperature from which separation of this polymer phase arises. The point becoming cloudy is searched for by measuring the light transmittance of a polymer solution. The light transmittance of the specific system which the polymer is dissolving, i.e., the transparent polymer solution which is not cloudy, is defined as 100% of light transmittance. In this application, the light transmittance of the specific system at the time of using the commercial apparatus made from Mettler defines the point becoming cloudy as a temperature which is 96%. About other systems and apparatus of the point becoming cloudy, another light transmittance is specified to each system.

[0012]

One problem avoidable by use of HPC of new pharmaceutical preparation and specific character is a point which can extend the retention period of dosage forms and can be guaranteed. It is convenient that specify and check the character of HPC from an economic viewpoint, and this holds the long term of validity of dosage forms.

[0013]

[Summary of Invention]

It is a solution and \*\* that HPC of the character in which the point defined as a temperature from which the light transmittance of the specific system measured by the FP90/FP81C opportunity of Mettler will be 96% becoming cloudy is not less than 38 \*\* is desirable in the enteric coating lamination medicinal preparation containing omeprazole. HPC has not less than 40 \*\* of not less than 41 \*\* points becoming cloudy more preferably. When using another equipments for measurement, the point becoming cloudy is specified in another term. The maximum of the point becoming cloudy does not need to specify this rather than is [ therefore ] important.

[0014]

HPC is used as an ingredient of the detached core which separates the core material containing omeprazole from an enteric coating layer. The character of HPC defined in this invention is desirable in order to satisfy the standard about releasing speed stability, and it is desirable that it is suitable for the internal use gestalt containing omeprazole.

[0015]

[A detailed description of a drawing]

Drawing 1 is two graphs which show two different dosage forms based on HPC of two kinds of character which named it A type and B type. The graph shows the omeprazole emitted under 40 \*\* and the acceleration condition of 75% of relative humidity from dosage forms three months and after saving for six months. HPC of two kinds of character is used as an ingredient of the detached core indicated in the Example 2 mentioned later. In the case of the detached core containing A type HPC, the temporal releasing speed of omeprazole falls. In B type HPC, the

in C, the temporal releasing speed of omeprazole falls. in B type in C, the temporal releasing speed of omeprazole is almost equivalent to the newly manufactured product.

[0016]

Drawing 2 is two graphs which show HPC of two kinds of character which named it A type and B type. The graph shows measurement of the point of HPC of two kinds of character used as an ingredient of the detached core indicated in the Examples 1-3 mentioned later becoming cloudy.

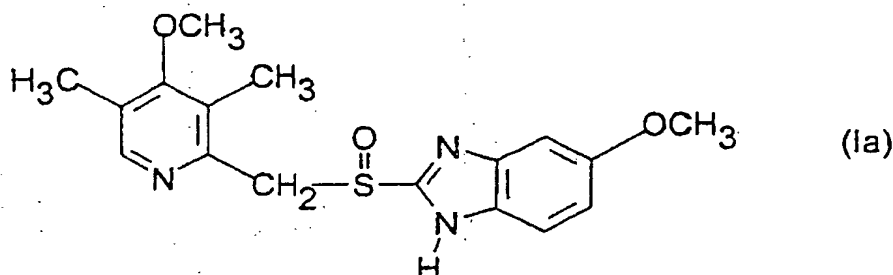
[0017]

Drawing 3 a and drawing 3 b are graphs which show two different dosage forms based on HPC of two kinds of character which named it A type and B type. Drawing 3 a shows discharge of omeprazole from the dosage forms containing A type HPC, i.e., a standard contrast article. Drawing 3 b shows discharge of omeprazole from the dosage forms containing B type HPC, i.e., the dosage forms of this invention. HPC of two sorts of character is used as an ingredient of the detached core indicated in the Example 1 mentioned later. [0018]

[A detailed description of an invention]

core material the salt which can be permitted on medicine manufacture [ like the alkali salt chosen from the group which consists of a salt of  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ , and  $K^+$  preferably ] whose omeprazole of the formula Ia is -- medicine is more preferably manufactured in an oral composition with the gestalt of a  $Mg^{2+}$  salt. One alkali salt of an enantiomer in which omeprazole of one or omeprazole of the independent enantiomer of omeprazole is independent again, especially -- the alkali salt of (-)-enantiomer of omeprazole -- it may be more preferably used with the gestalt of the  $Mg^{2+}$  salt of (-)-enantiomer of omeprazole.

[Formula 1]



[0019]

According to various principles, the core material of each enteric coating lamination pellet can be composed in EP247983, and W096/01623 which are included in this specification by reference, for example as a statement, and can be manufactured to it. For example, omeprazole is mixed with one or more sorts of medicinal components in order to acquire desirable handling nature and working characteristic for the suitable concentration of omeprazole in OK and a final mixture. A drugs ingredient like the additive agent which can be permitted on a bulking agent, a binding material, lubricant, disintegrator, a surface-active agent, and other medicine manufacture can be used.

[0020]

Preferably, after mixing with an alkali compound by a case, it mixes with the suitable ingredient containing a binding material, and omeprazole is prepared to core material. Such core material may be manufactured an extrusion method / the spheroidizing method, a ball-ized method or compression, and by using various processing devices. The prepared core material may be smaller than about 2 mm.



Furthermore the manufactured core material contains an active substance by a case, it can laminate of another ingredient and/or it can perform another processing.

[0021]

Or it can be used as core material for processing further the inactive seed (an active substance is mixed with an alkali compound by the case) laminated with the active substance. The seed laminated with an active substance various oxide, cellulose, organic polymer, and other materials Seed of the insoluble in water nature which independent or is contained as a mixture, Or he can be the water-soluble seed who is independent or contains as a mixture about various mineral salt, sugars, nonpareil (non-pareils), and other substances.

[0022]

For example, before laminating seed using a granulation device, or spraying coating / laminating device, omeprazole is mixed with other ingredients by the binding material and a case. A binding material, a surface-active agent, a bulking agent, disintegrator, an alkali additive agent, or the ingredient of such other ingredients that can be permitted on other medicine manufacture can be independent, or they can be mixtures.

[0023]

A binding material is a substance which can be permitted on other medicine manufacture which has hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, microcrystalline cellulose and cellulose like carboxymethylcellulose sodium, a polyvinyl pyrrolidone, sugars, starch, and cohesiveness. A suitable surface-active agent is chosen from the group of the surface-active agent of nonionic or ionicity which can be permitted on medicine manufacture, for example, is sodium lauryl sulfate.

[0024]

An active substance may be mixed with the substance which can be permitted on alkaline medicine manufacture again. Sodium of inorganic or organic weak acid with phosphoric acid, carboxylic acid, citrate, or others suitable for such a substance, Potassium, calcium, magnesium, and the salt; aluminium hydroxide / sodium bicarbonate coprecipitation neutralized precipitate of aluminum; Aluminum, The substance by which normal use is carried out with antacid like hydroxide of calcium and magnesium; Magnesium oxide or its quality of a composite, For example,  $\text{aluminum}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mg}_6\text{aluminum}_2 (\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,

$\text{MgO} \cdot \text{aluminum}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  or a similar compound; pH buffer substance of organic nature, For example, although chosen from a substance like pH buffer substance which can be permitted on trihydroxy methylamino methane, basic amino acid and its salt, or other same medicine manufacture, it is not limited to these.

Or the above-mentioned core material can also be prepared using spray drying or a spraying clotting process.

[0025]

Detached core The core material containing omeprazole must be separated from the enteric coating polymer which has a carboxyl group of the isolation which brings about decomposition/discoloration of omeprazole during a coating process or preservation according to EP247983.

According to this invention, a detached core contains HPC of specific character. When HPC of this specific character is preferably measured with the equipments of Mettler, the point becoming cloudy is at least 38 \*\*. The point becoming cloudy is measured in the mixed disodium hydrogen-phosphate buffer solution 0.086M mixed by the ratio of 7:3, and the chloride 0.1M. The mixed solution used for

measurement of the point becoming cloudy has pH of 6.75-6.85. The concentration of HPC in a mixed solution is 1.0% (w/w) with Mettler equipments. The section of the experiment mentioned later indicates the more detailed information about the presentation of a mixed solution. Preferably, HPC has hypoviscosity, for example, is less than 400 mPas in 25 \*\* 5% (w/w) solution.

[0026]

Or the character of HPC is the method of correlating with the above-mentioned method, and may be measured, for example by NIR spectrophotometric measurement. A detached core may be made to contain an additive agent, for example, a plasticizer, a coloring agent, paints, a bulking agent, an anti-binder, a buffer and antistat, for example, magnesium stearate, a titanium dioxide, talc, and other additive agents.

[0027]

Enteric coating layer One or more enteric coating layers are applied on the core material covered with the detached core using the suitable coating method. The material of an enteric coating layer may distribute or dissolve into water or a suitable organic solvent. The polymer shown below as a polymer of an enteric coating layer, for example, methacrylic acid copolymer, Cellulose acetate phthalate, cellulose acetate butylate, Hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, one or more of the solution of polyvinyl acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, carboxy methyl ethyl cellulose, a shellac, or other suitable enteric coating layer polymers, or the dispersion liquid -- it can be used, being able to be independent or combining. The coating process of aquosity [ reason / environmental ] is preferred. In such a water coating process, a methacrylic acid copolymer is the most preferred.

[0028]

An enteric coating layer may contain the plasticizer which can be permitted on medicine manufacture, in order to acquire the flexibility of an enteric coating layer, and the mechanical property of a request like hardness. Although such a plasticizer can illustrate a triacetin, citrate, phthalic ester, dibutyl sebacate, cetyl alcohol, a polyethylene glycol, polysorbate, or other plasticizers, it is not limited to these. In relation with the quantity to which the selected enteric coating layer polymer, the selected plasticizer, and this polymer are applied, the quantity of a plasticizer is optimized about the formula of each enteric coating layer. An enteric coating layer may be made to also contain a dispersing agent, a coloring agent, paints, a polymer (ethyl acrylate, methyl methacrylate), for example, poly, an anti-binder, and an additive agent like a defoaming agent. Thickness is increased, and other compounds may be added in order to reduce diffusion of the acid gastric juice to an acid susceptibility active substance.

[0029]

In order to protect an acid susceptibility active substance, an enteric coating layer has a thickness of at least about 10 micrometers preferably. The maximum thickness of the enteric coating layer to apply is [ usually only being restricted by processing conditions and ].

The pellet or unit covered with the enteric coating layer may be further covered with one or more over coating layers. An over coating layer by the method of coating or lamination to an enteric coating lamination pellet by a suitable device, for example, a coating pan, and a coating granulation in a plane. Or it is applicable, using water and/or an organic solvent in a fluid bed device for lamination.

[0030]

The last dosage forms The prepared pellet is good as pharmaceutical preparation of the many units which filled up the hard gelatine capsule or were tablet-sized by carrying out compression molding with the suitable tablet excipient, and its latter is preferred. Although the last dosage forms also include combination with a fizz tablet and omeprazole, other active ingredients, for example, antimicrobial, NSAID, a movement accelerator, or antacid again, they are not limited to these.

[0031]

The section example 1 of an experiment: The examination of the multi-unit tablet of omeprazole in which the pellet was laminated by various HPC(s) used as an ingredient of a detached core (laboratory scale)

The omeprazole tablet which has the following presentations was prepared according to the statement of W096/01623. Spraying lamination was carried out with the aqueous suspension of omeprazole magnesium salt and HPMC all over the fluid bed at the spherical object of sugars. The detached core was laminated on the prepared pellet and enteric coating was carried out after that. It mixed with the tablet excipient, compression molding of the pellet by which enteric coating was carried out was carried out, and it was considered as the tablet of many units.

[0032]

The presentation of the examined omeprazole tablet (20-mg concentration) is as follows.

component name formula (mg/dose) omeprazole magnesium . 20.6 Glyceryl monostearate 1.4. Hydroxypropylcellulose 4.8 Hydroxypropylmethylcellulose 4.6 magnesium stearates 0.7 methacrylic-acid-copolymer C type 27 microcrystalline cellulose 220 Polysorbate 80 0.1. Polyvinyl-pyrrolidone bridge construction thing 4.6 Stearyl sodium fumarate 0.5 Sugars spherical object 22 Talc 8.3 triethyl citrate 8.2 [0033]

The multi-unit tablet of the omeprazole which has a detached core on a pellet in which a detached core contains HPC of A type or which B type character was prepared. Two sorts of HPC(s) satisfy all the standards of PhEur and USP. However, two sorts of HPC(s) differ about some of physical / chemical nature, for example, points becoming cloudy.

It examined as the prepared tablet was indicated below. The tablet, i.e., a pellet, was prepared from omeprazole magnesium of the same batch using the same enteric coating material. Discharge of omeprazole was examined about the preservation tablet after zero month and the preservation for six months. The quantity of the omeprazole emitted within 30 minutes in buffer solution was measured.

[0034]

Preliminary exposure of the tablet was carried out for 2 hours at 37 \*\* chloride. Discharge of the drugs in the buffer solution [ / in 30 minutes ] of pH 6.8 was measured with liquid chromatography after that. pH 6.8 buffer solution is the disodium hydrogen-phosphate buffer solution 0.086M of the ratio of 7:3, and a mixture of the chloride 0.1M, and pH was set to 6.75-6.85. The chloride 0.1M dissolved 213 ml of concentrated hydrochloric acid in water, and prepared it by adding water to make 25000 ml. The disodium hydrogen-phosphate solution 0.086M dissolved  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  382g in water, and prepared it by diluting to 25000 ml with water.

[0035]

The stability test was done about the tablet (20-mg concentration) with which the

plastic bottle containing a drier was filled up (the tablet is not covered with tablet coating).

A result is shown in drawing 3 a and drawing 3 b. When drawing 3 a uses A type HPC (i.e., when the result of the standard contrast article was shown and drawing 3 b uses B type HPC), the result of this invention is shown.

[0036]

Example 2: The batch (A type HPC use: six batches, B type: 2 batch) of the discharge pilot scale of omeprazole from the tablet which contains various HPC(s) as an ingredient of a detached core was manufactured, and the improving point observed between the laboratory tests of Example 1 was checked. The result of a stability test is shown in drawing 1.

It became clear by comparison to have the releasing speed stability which the tablet containing B type HPC compared with A type, and has been improved.

[0037]

General composition component name formula (mg/dose) omeprazole magnesium of an omeprazole tablet (20-mg concentration) 20.6 Reddish brown iron oxide 0.3 Glyceryl monostearate 1.4 Hydroxypropylcellulose 4.8.

Hydroxypropylmethylcellulose 15. magnesium stearate 0.7 methacrylic-acid-copolymer C type . 27 microcrystalline cellulose 220 paraffin . 0.2 The polyethylene glycol 6000. 2.5 Polysorbate 80 0.1 Polyvinyl-pyrrolidone bridge construction thing 4.6 Stearyl sodium fumarate 0.5 Sugars spherical object 22 Talc 8.3 titanium dioxides 2.2 triethyl citrate 8.2 A tablet HPMC, The process of tablet coating containing PEG6000 and paints was added, and it manufactured in the Example 1 as the statement.

[0038]

Example 3: Measurement of the point becoming cloudy The omeprazole tablet was manufactured by the laboratory scale in the Example 1 as the statement.

Measurement of the HPC type point in Mettler equipments becoming cloudy was carried out as follows. The HPC type point becoming cloudy was measured in the phosphate buffer solution 0.086M of the ratio of 7:3, and the mixture of the chloride 0.1M. The mixed solution used for measurement of the point becoming cloudy had pH of 6.75-6.85. The concentration of HPC in a mixed solution was 1.0% (w/w). For the singularity of measurement of the point becoming cloudy, it is indispensable to be used in the equipments in which this system was chosen. The equipments of Mettler consist of the following parts, i.e., Mettler FP90 central processing unit, a FP81C measuring device, and a ME-18572 boiling-point test tube. The heating rate was considered as a part for 1.0 \*\*/using 30.0-50.0 \*\* of temperature requirements. The point becoming cloudy is defined as a temperature from which light transmittance will be 96%.

A result is shown in drawing 2.

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1]

They are two graphs which show two different dosage forms based on HPC of two kinds of character which named it A type and B type.

[Drawing 2]

They are two graphs which show HPC of two kinds of character which named it A type and B type. [Drawing 3 a]

They are the dosage forms containing A type HPC, i.e., the graph which shows discharge of omeprazole from a standard contrast article.

[Drawing 3 b]

It is a graph which shows discharge of omeprazole from the dosage forms

containing B type MPC, i.e., the dosage forms of this invention.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] It is the enteric coating oral medicinal preparation which contains a compound chosen from a group of one alkali salt of an independent enantiomer of one and omeprazole of an independent enantiomer of alkali salt of omeprazole and omeprazole, and omeprazole as an active ingredient, Pharmaceutical preparation has the core material which contains an active ingredient as a mixture with an alkaline reaction nature compound by a case, And an active ingredient is a mixture with one or more excipients which can be permitted on medicine manufacture like a binding material, a bulking agent, and/or disintegrator, And on core material, a detached core and an enteric coating layer are, and hydroxypropylcellulose (HPC) whose point determined as a temperature from which light transmittance of a system will be 96% becoming cloudy is at least 38 \*\* is used as an ingredient of a detached core, The above-mentioned pharmaceutical preparation which measures a point becoming cloudy by dissolving HPC by 1.0% (w/w) of concentration among the following methods, i.e., the disodium hydrogen-phosphate buffer solution 0.086M of a ratio of 7:3 of pH 6.75-6.85 and mixed liquor of the chloride 0.1M.

[Claim 2] The pharmaceutical preparation according to claim 1 in which HPC has at least 40 \*\* point becoming cloudy.

[Claim 3] The pharmaceutical preparation according to claim 1 in which HPC has at least 41 \*\* point becoming cloudy.

[Claim 4] The pharmaceutical preparation according to claim 1 in which an enteric coating layer contains a methacrylic acid copolymer.

[Claim 5] The pharmaceutical preparation according to claim 1 in which HPC has low viscosity.

[Claim 6] The pharmaceutical preparation according to claim 1 whose active ingredient is omeprazole.

[Claim 7] The pharmaceutical preparation according to claim 1 whose active ingredient is magnesium salt of omeprazole.

[Claim 8] The pharmaceutical preparation according to claim 1 whose active ingredient is magnesium salt of (-)-enantiomer of omeprazole.

[Claim 9] Alkali salt of omeprazole and omeprazole, A compound chosen from a group of one alkali salt of an independent enantiomer of one and omeprazole of an independent enantiomer of omeprazole is used as an active ingredient. It is use of hydroxypropylcellulose (HPC) which has the character in which a point that light transmittance of a system in preparation of enteric coating oral medicinal preparation to contain will be 96% becoming cloudy is at least 38 \*\*, Pharmaceutical preparation has the core material which contains an active

ingredient as a mixture with an alkaline reaction nature compound by a case, And an active ingredient is a mixture with one or more excipients which can be permitted on medicine manufacture like a binding material, a bulking agent, and/or disintegrator, And on core material, a detached core and an enteric coating layer are, and HPC which has the point which a detached core defined [ above-mentioned ] becoming cloudy is contained, The above-mentioned use which measures a point becoming cloudy by dissolving HPC by 1.0% (w/w) of concentration among the following methods, i.e., the disodium hydrogen-phosphate buffer solution 0.086M of a ratio of 7:3 of pH 6.75-6.85 and a mixed solution of the chloride 0.1M.

[Claim 10]The use according to claim 9 in which HPC has low viscosity.

[Claim 11]It is a manufacturing method of the enteric coating oral medicinal preparation according to claim 1, Mix an active substance with a binding material and it mixes with an alkaline reaction nature compound by a case, Laminate on seed, form core material, and coating lamination of the detached core is carried out on the core material, And after that, apply enteric coating and a detached core contains hydroxypropylcellulose (HPC) whose point that light transmittance of a system will be 96% becoming cloudy is at least 38 \*\*, A described method which measures a point becoming cloudy by dissolving HPC by 1.0% (w/w) of concentration among the following methods, i.e., the disodium hydrogen-phosphate buffer solution 0.086M of a ratio of 7:3 of pH 6.75-6.85 and a mixed solution of the chloride 0.1M.

[Claim 12]Use of the medicinal preparation according to any one of claims 1 to 8 in medicinal manufacture for a therapy of a gastrointestinal disease.

[Claim 13]A therapeutic method of the above-mentioned disease in the mammals which include Homo sapiens by medicating a required host of a therapy of a gastrointestinal disease with the remedially effective dosage forms according to any one of claims 1 to 8.

---

[Translation done.]